

CH 691 477 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 691 477 A5

⑤① Int. Cl.<sup>7</sup>: C 07 D 307/87  
A 61 K 031/34  
A 61 J 003/10

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer: 00321/01

㉔ Anmeldungsdatum: 22.02.2001

㉔ Priorität: 13.03.2000 DK PA2000 00402  
13.04.2000 DK PCT/DK/00/00183

㉔ Patent erteilt: 31.07.2001

㉔ Patentschrift veröffentlicht: 31.07.2001

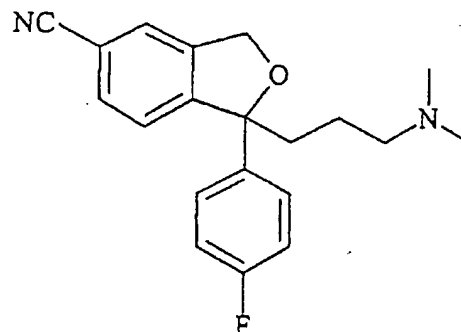
㉔ Inhaber:  
H. Lundbeck A/S, 7-9 Ottiliavej,  
DK-2500 Copenhagen-Valby (DK)

㉔ Erfinder:  
Hans Petersen, Guldagervej 11,  
2720 Vanlose (DK)  
Klaus Peter Bosego, Horsholm Park 16, 2.tv,  
2970 Horsholm (DK)  
Per Holm, Grondals Parkvej 54,  
2720 Vanlose (DK)

㉔ Vertreter:  
E. Blum & Co. Patentanwälte, Vorderberg 11,  
8044 Zürich (CH)

㉔ Verfahren zur Herstellung von kristalliner Citaloprambase.

㉔ Die vorliegende Erfindung betrifft die kristalline Base des gut bekannten antidepressiven Wirkstoffs Citalopram, 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril, Formulierungen dieser Base, ein Verfahren zur Herstellung gereinigter Salze von Citalopram, wie das Hydrobromid, unter Verwendung der Base, die durch dieses Verfahren erhaltene Salze und Formulierungen, welche solche Salze enthalten.



(1)

BEST AVAILABLE COPY



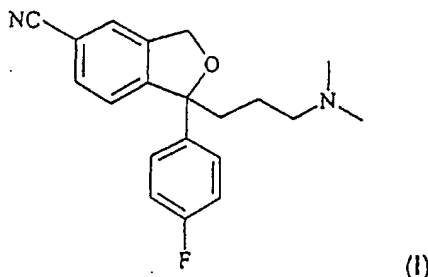
CH 691 477 A5

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die kristalline Base des gut bekannten antidepressiven Wirkstoffs Citalopram, 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofuranarbonitril, Formulierungen dieser Base, ein Verfahren zur Herstellung gereinigter Salze von Citalopram, wie das Hydrobromid, unter Verwendung der Base, die mittels dieses Verfahrens erhaltenen Salze und Formulierungen, welche solche Salze enthalten.

## Hintergrund der Erfindung

Citalopram ist ein bekannter antidepressiver Wirkstoff, der nun seit einigen Jahren auf dem Markt ist und die folgende Struktur aufweist:



Es ist ein selektiver, zentral wirkender Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT) Wiederaufnahmehemmer, der entsprechend antidepressive Wirkungen aufweist. Die antidepressive Wirkung der Verbindung wurde in verschiedenen Publikationen beschrieben, z.B. J. Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat., 1982, 6, 277-295, und A. Gravem, Acta Psychiatr. Scand., 1987, 75, 478-486. Es wurde ferner offenbart, dass die Verbindung bei der Behandlung von Demenz und cerebrovasculären Krankheiten Wirkungen zeigt, EP-A 474 580.

Citalopram wurde erstmals in DE 2 657 013 offenbart, welche US 4 136 193 entspricht. Diese Patentveröffentlichung beschreibt die Herstellung von Citalopram mittels eines Verfahrens und skizziert ein weiteres Verfahren, welches für die Herstellung von Citalopram verwendet werden kann. Das hergestellte Citalopram wurde als Oxalat- bzw. als Hydrobromid- und Hydrochloridsalz isoliert. Ausserdem wurde die Citaloprambase als ein Öl (B.P. 175 C/0.03 mmHg) erhalten. Citalopram wird als Hydrobromid bzw. Hydrochlorid vermarktet.

Eine Anzahl Verfahren zur Herstellung von Citalopram sind offenbart worden. In vielen von diesen ist der letzte Schritt des Verfahrens eine Konversion einer von Cyano unterschiedlichen Gruppe in der Stellung 5 des direkten Analogens von Citalopram zu einer 5-Cyanogruppe. Daher wurde Citalopram hergestellt mittels:

Austausch von 5-Halogen, oder 5-CF<sub>3</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-O- durch Cyano- (DE 2 657 013 und gleichzeitig abhängige WO 00/1 926 und WO 00/113 648),

Konversion einer 5-Amido- oder 5-Estergruppe zu einer 5-Cyanogruppe (WO 98/19513),

Konversion einer 5-Aminogruppe zu einer 5-Cyanogruppe (WO 98/19 512),

Konversion einer 5-Formylgruppe zu einer 5-Cyanogruppe (WO 99/00 548),

Konversion einer 5-Oxazolinyli- oder 5-Thiazolinyli-Gruppe zu einer 5-Cyanogruppe (WO 00/23 431).

Andere Verfahren zur Herstellung von Citalopram umfassen Austausch der 5-Bromogruppe von 1-(4-Fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofuranbromide durch eine 5-Cyanogruppe gefolgt von einer Alkylierung mit 3-(N,N-Dimethylamino)propyl-halogenid (DE 2 657 013 und WO 98/19 511).

Viele dieser oben erwähnten Verfahren haben den Nachteil, dass die Trennung der während dem Verfahren gebildeten Zwischenprodukte vom Endprodukt schwierig ist (die oben erwähnten Zwischenprodukte oder frühere Zwischenprodukte) und folglich umfassende Reinigungsverfahren, die zu einem Verlust von Citalopram führen, notwendig sind, um das Endprodukt in der erforderlichen Qualität zu erhalten.

Es wurde nun gefunden, dass die Citaloprambase als ein sehr gutes und reines kristallines Produkt erhalten werden kann, welches einfach zu handhaben ist und geeigneterweise zu Tabletten und anderen pharmazeutischen Formen formuliert werden kann. Ausserdem wurde überraschend gefunden, dass eine sehr gute und wirksame Reinigung von Citalopram während der Herstellung von Citalopram (z.B. des Hydrobromid- oder Hydrochloridsalzes) mittels Kristallisation der Base und gegebenenfalls danach Bildung eines Salzes der Base erhalten werden kann.

Dieses Reinigungsverfahren ist besonders geeignet zur Entfernung von Zwischenprodukten, welche bezüglich Struktur dem Citalopram sehr verwandt sind, insbesondere Verbindungen, welche sich von Citalopram nur durch den Substituenten an der Position 5 des Isobenzofuranrings unterscheiden und Zwi-

schenprodukte, welche dem Citalopram sehr ähnliche physikalisch/chemische Eigenschaften aufweisen z.B. 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-isobenzofurane, welche an der Position 5 des Isobenzofuranrings ein Halogen (insbesondere Brom oder Chlor), ein Amid oder einen Ester aufweisen oder 1-(4-Fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofuranbromid oder Chlorid.

5

## Zusammenfassung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung stellt ein Verfahren zur Herstellung eines Citalopramsatzes, vorzugsweise das Hydrobromid oder Hydrochlorid, zur Verfügung, in welchem die freie Base von Citalopram als kristalline Form ausgefällt wird, gegebenenfalls einmal oder mehrere Male umkristallisiert und dann in eine pharmazeutisch annehmbare Citalopramsatz überführt wird.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung das reine kristalline Salz, vorzugsweise das Hydrobromid oder Hydrochlorid, hergestellt gemäss einem Verfahren der Erfindung.

Insbesondere betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines Salzes von Citalopram, dadurch gekennzeichnet, dass die Citaloprambase freigesetzt und in kristalliner Form ausgefällt, gegebenenfalls ein oder mehrere Male umkristallisiert und dann in ein Salz davon überführt wird.

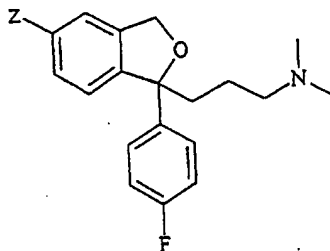
Insbesondere betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines Salzes von Citalopram, das dadurch gekennzeichnet ist, dass die Base des Citaloprams aus einem ungereinigten Salz oder einer ungereinigten Mischung des Citaloprams freigesetzt wird.

Ganz besonders betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Citaloprambase oder eines Salzes von Citalopram, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine oder mehrere Verunreinigungen der Formel (II)

25

30

35



(II)

40

worin Z Halogen,  $-O-SO_2-(CF_2)_n-CF_3$  mit  $n = 0-8$ ,  $-CHO$ ,  $-NHR^1$ ,  $-COOR^2$ ,  $-CONR^2R^3$  ist, wobei  $R^2$  und  $R^3$  ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, gegebenenfalls substituiertem Aryl oder Alkyl und  $R^1$  Wasserstoff oder Alkylcarbonyl ist, aus der ungereinigten Mischung von Citalopram oder aus einem ungereinigten Salz des Citaloprams mittels Ausfällung der Base Citalopram in kristalliner Form entfernt werden, gegebenenfalls einmaliges oder mehrmaliges Umkristallisieren der Base und/oder Überführung der Base in ein Salz davon.

Die ungereinigte Mischung des Citaloprams, welche die Verbindung der Formel II als Verunreinigung enthält, kann dadurch hergestellt werden, dass eine Verbindung der Formel II einer Cyanidaustauschreaktion mit einer Cyanidquelle oder dass 1-(4-Fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofuranhalogenid, insbesondere das Bromid, einer Cyanidaustauschreaktion gefolgt von Alkylierung mit 3-(N,N-dimethylamino)propyl-halogenid unterzogen wird.

In einer speziellen Ausführungsform der Erfindung ist Z Halogen, insbesondere Bromid oder Chlorid. In einer speziell bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist das hergestellte Salz das Hydrobromid- oder Hydrochloridsalz von Citalopram.

Das ungereinigte Salz kann jedes geeignete Salz sein, wie das Hydrobromid, Hydrochlorid, Sulfat, Oxalat, Phosphat, Nitrat oder ein anderes geeignetes Salz. Andere Salze sind Salze organischer Säuren.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist das ungereinigte Salz das Sulfat-, das Hydrobromid- oder das Hydrochloridsalz.

Die Erfindung betrifft auch ein Hydrochlorid- oder Hydrobromidsalz des gemäss einem Verfahren der Erfindung hergestellten Citaloprams. Insbesondere betrifft die Erfindung ein Hydrochlorid- oder Hydrobromidsalz von Citalopram, welches eine Reinheit grösser als 99.8 Gewichts-% (w/w), vorteilhafter grösser als 99.9% w/w aufweist.

In einem weiteren Aspekt wird eine pharmazeutische Formulierung der freien Base von Citalopram

oder eines aus dieser Base hergestellten Hydrobromid- oder Hydrochloridsalzes zur Verfügung gestellt. Vorteilhaft dient die Formulierung der oralen Verabreichung.

Die Formulierungen gemäss der Erfindung können mittels Komprimieren des Citaloprams in Mischungen mit herkömmlichen Hilfsmitteln oder Verdünnungsmitteln hergestellt werden. Alternativ können ein nasses Granulat oder ein Schmelzgranulat von Citalopram, gegebenenfalls in Mischungen mit herkömmlichen Hilfsmitteln oder Verdünnungsmitteln, zum Komprimieren von Tabletten verwendet werden.

Insbesondere enthält die pharmazeutische Zusammensetzung der Erfindung das Racemat der Citaloprambase, des Citalopramhydrochlorids oder des Citalopramhydrobromids.

Die kristalline Base von Citalopram ist vorteilhaft mehr als 99,8% w/w rein, am vorteilhaftesten mehr als 99,9% w/w rein (Signalfäche). Der Schmelzpunkt ist vorteilhaft ein Bereich innerhalb 90–93°C, am vorteilhaftesten 91–92°C (DSC; Beginn, offene Kapsel) oder er liegt zwischen 92 und 94°C, vorteilhafter 92,5 und 93,5°C (DSC; Beginn, geschlossene Kapsel). Die kristalline Base von Citalopram liegt vorteilhafterweise in Razematform vor.

Die Ausdrücke «ungereinigtes Salz» und «ungereinigte Mischung» beziehen sich auf die Tatsache, dass das Salz bzw. die Mischung Verunreinigungen umfassen, insbesondere Verunreinigungen der Formel II, welche entfernt werden müssen oder deren Entfernung wünschenswert ist.

Das ungereinigte Salz kann ein Salz sein, das direkt aus der Reaktionsmischung getrennt wurde oder die ungereinigte Reaktionsmischung kann einer anfänglichen Reinigung unterzogen worden sein, z.B. einer Umkristallisierung und/oder Behandlung mit Aktivkohle oder Kieselsäuregel, und das Salz kann durch nachfolgende Behandlung mit einer Säure unter Verwendung von Methoden, die im Fachgebiet bekannt sind, gebildet werden. Das Salz kann mittels Ausfällung isoliert werden oder es kann in einem Lösungsmittel vorliegen, z.B. in einer Mischung, die direkt aus der Synthese des Salzes resultiert.

In gleicher Weise kann die ungereinigte Mischung umfassend Citalopram direkt aus der Synthese der Verbindungen gemäss einem der oben erwähnten Verfahren erhalten werden oder sie kann einer anfänglichen oder gleichzeitigen Reinigung unterzogen worden sein, d.h. einer Umkristallisation, Behandlung mit Aktivkohle oder Kieselsäuregel.

Die Base von Citalopram kann aus dem ungereinigten Salz freigesetzt werden mittels Lösen des ungereinigten Salzes in einer Mischung aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel und dann Zugabe einer Base. Das organische Lösungsmittel kann Toluol, Ethylacetat oder ein anderes geeignetes Lösungsmittel sein und die Base kann jede geeignete Base sein, vorteilhaft NaOH oder  $\text{NH}_3$ . Ebenso kann die Base von Citalopram, falls notwendig, aus einer ungereinigten Mischung enthaltend Citalopram mittels Behandlung mit einer Base freigesetzt werden.

Ungereinigte Mischungen, enthaltend Citaloprambase, können weiterer Reinigung oder Extraktion unterzogen werden, bevor die Base in kristalliner Form ausgefällt wird. Die Base vom Citalopram kann isoliert werden mittels Trennung der organischen Phase, Verdampfen des Lösungsmittels, um die Base am wahrscheinlichsten als ein Öl zu erhalten, und dann Kristallisation der freien Base aus einem aprotischen Lösungsmittel, wie einem Alkan, beinhalten N-Heptan, Hexan und Isooctan und hoch- und tief-siedende Petrolether und substituierte Aromaten, inklusive Toluol und Xylol. Kristalline Citaloprambase kann aus dem gleichen Lösungsmittel umkristallisiert werden.

Die pharmazeutisch annehmbaren Salze vom Citalopram, wie das Hydrobromid oder Hydrochlorid, können mittels Verfahren, die im Fachgebiet bekannt sind, hergestellt werden. Daher kann die Base entweder mit der berechneten Menge der Säure in einem wassermischbaren Lösungsmittel, wie Aceton oder Ethanol, mit folgender Isolation des Salzes mittels Konzentration und Abkühlung oder mit einem Überschuss Säure in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie Ethylether, Ethylacetat oder Dichlormethan, wodurch sich das Salz spontan abtrennt, zur Reaktion gebracht werden. Das Hydrobromid oder Hydrochlorid von Citalopram, das gemäss einem Verfahren der Erfindung erhalten wurde, hat eine sehr hohe Reinheit. Es ist vorteilhafterweise mehr als 99,8% rein, noch vorteilhafter weist es mehr als 99,9% Reinheit auf. Andere Salze des Citaloprams, z.B. das Oxalat, können ebenfalls in einer sehr reinen Form mittels dieses Verfahrens erhalten werden.

Die Cyanid-Austauschreaktionen, die oben erwähnt wurden, können, wie in den oben erwähnten Patentanmeldungen beschrieben, ausgeführt werden.

Insbesondere wenn Z Halogen ist oder  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n\text{SO}_2\text{O}-$ , worin n eine ganze Zahl im Bereich 0–8 (inklusive) ist, kann die Überführung in eine Cyanogruppe mittels Reaktion mit einer Cyanidquelle ausgeführt werden, z.B. KCN, NaCN, CuCN,  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  oder  $(\text{R}^4)_4\text{NCN}$ , wobei  $(\text{R}^4)_4$  vier Gruppen anzeigt, welche gleich oder unterschiedlich sein können und ausgewählt sind aus Wasserstoff und geradkettigen oder verzweigten Alkylen, in Gegenwart eines Palladiumkatalysators und einer katalytischen Menge  $\text{Cu}^+$  oder  $\text{Zn}^{2+}$  oder mit  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  in Gegenwart eines Palladiumkatalysators.

Die Cyanidquelle wird in stöchiometrischer Menge oder im Überschuss verwendet, vorteilhafterweise werden 1–2 Äquivalente pro Äquivalent-Ausgangsmaterial verwendet.  $\text{R}_4\text{N}^+$  kann geeigneterweise  $(\text{Bu})_4\text{N}^+$  sein. Die Cyanidverbindung ist vorteilhaft NaCN oder KCN oder  $\text{Zn}(\text{CN})_2$ .

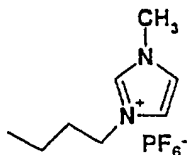
Der Palladiumkatalysator kann jeder geeignete Pd(0) oder Pd(II) enthaltende Katalysator sein, wie  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh})_2\text{Cl}_2$ , etc. Der Pd-Katalysator wird geeigneterweise in einer Menge von 1–10, vorteilhaft 2–6, am vorteilhaftesten ungefähr 4–5 Mol% verwendet.

Katalytische Mengen von  $\text{Cu}^+$  und  $\text{Zn}^{2+}$  bedeutet sub-stöchiometrische Mengen wie 0,1–5%, vorteilhaft 1–3%. Geeigneterweise wird ungefähr ½-Äquivalent pro Äquivalent Pd verwendet. Jede geeignete

Quelle von  $\text{Cu}^+$  und  $\text{Zn}^{2+}$  kann verwendet werden.  $\text{Cu}^+$  wird vorteilhaft in der Form von  $\text{CuI}$  verwendet und  $\text{Zn}^{2+}$  wird geeigneterweise als das  $\text{Zn}(\text{CN})_2$ -Salz verwendet.

Wenn Z gleich Br oder I ist, kann die Konversion zu einer Cyanogruppe auch mittels Reaktion mit  $\text{Cu}(\text{CN})$  ohne Katalysator ausgeführt werden.

5 In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Reaktion in einer ionischen Flüssigkeit der allgemeinen Formel  $(\text{R}^5)_4\text{N}^+$ ,  $\text{X}^-$ , durchgeführt, worin  $\text{R}^5$  Alkylgruppen sind oder zwei der  $\text{R}^5$ -Gruppen bilden zusammen einen Ring und  $\text{X}^-$  ist das Gegenion. In einer Ausführungsform der Erfindung stellt  $(\text{R}^5)_4\text{N}^+\text{X}^-$



dar.

20 In einem anderen speziellen Aspekt wird die Reaktion mit apolaren Lösungsmitteln wie Benzol, Xylol, oder Mesithylen und unter dem Einfluss von Mikrowellen mittels z.B. Synthwave 1000<sup>™</sup> von Prolabo durchgeführt. In einem speziellen Aspekt wird die Reaktion ohne zugefügtes Lösungsmittel ausgeführt.

Die Temperaturbereiche sind von den Reaktionstypen abhängig. Falls kein Katalysator vorhanden ist, sind die bevorzugten Temperaturen im Bereich von 100–200°C. Wenn die Reaktion jedoch unter dem Einfluss von Mikrowellen ausgeführt wird, kann die Temperatur der Reaktionslösung bis über 300°C ansteigen. 25 Vorteilhaftere Temperaturbereiche sind zwischen 120–170°C. Der vorteilhafteste Bereich ist 130–150°C. Falls Katalysator vorhanden ist, ist der bevorzugte Temperaturbereich zwischen 0–100°C. Vorteilhafter sind Temperaturbereiche von 40–90°C. Am bevorzugtesten sind Temperaturbereiche zwischen 60–90°C.

Andere Reaktionsbedingungen, Lösungsmittel, etc. sind herkömmliche Bedingungen für solche Reaktionen und können leicht durch eine Fachperson bestimmt werden.

30 Wenn Z gleich Chlor oder Brom ist, kann die Überführung in eine Cyanogruppe auch mittels Reaktion mit einer Cyanidquelle, z.B.  $\text{KCN}$ ,  $\text{NaCN}$ ,  $\text{CuCN}$ ,  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  oder  $(\text{R}^4)_4\text{NCN}$ , wobei  $(\text{R}^4)_4$  vier Gruppen anzeigt, welche gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus Wasserstoff und geradkettigen oder verzweigten Alkyl, in Gegenwart eines Nickelkatalysators durchgeführt werden.

35 Der Nickelkatalysator kann jeder geeignete  $\text{Ni}(0)$  oder  $\text{Ni}(\text{II})$  enthaltende Komplex sein, welcher als Katalysator wirkt, wie  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_3$ ,  $(\sigma\text{-Aryl})\text{-Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$ , etc. Die Nickelkatalysatoren und ihre Herstellungen sind in WO 96/11 906, EP-A-613 720 oder EP-A-384 392 beschrieben.

In einer Ausführungsform der Erfindung wird die Reaktion in Gegenwart einer katalytischen Menge  $\text{Cu}^+$  oder  $\text{Zn}^{2+}$  durchgeführt.

40 In einer speziell bevorzugten Ausführungsform wird ein Nickel(0)komplex in situ vor der Cyanisationsreaktion durch Reduktion eines Nickel(II)vorläufers, wie  $\text{NiCl}_2$  oder  $\text{NiBr}_2$ , mittels eines Metalls wie Zink, Magnesium oder Mangan in Gegenwart eines Komplexligandüberschusses, bevorzugt Triphenylphosphin, hergestellt.

Der Nickelkatalysator wird geeigneterweise in einer Menge von 0,5–10, vorteilhafter 2–6, am vorteilhaftesten ungefähr 4–5 Mol% verwendet.

45 Katalytische Mengen von  $\text{Cu}^+$  bzw.  $\text{Zn}^{2+}$  meint sub-stöchiometrische Mengen wie 0,5–5, vorteilhafter 1–3%. Jede geeignete Quelle von  $\text{Cu}^+$  und  $\text{Zn}^{2+}$  kann verwendet werden. Kupfer wird vorteilhaft in der Form von  $\text{CuI}$  verwendet,  $\text{Zn}^{2+}$  wird geeigneterweise als das  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  Salz verwendet oder in situ durch Reduktion von Nickel(II)verbindungen unter Verwendung von Zink hergestellt.

50 Die Nickelkatalysatoren, d.h.  $\text{Ni}(0)$ ,  $\text{Pd}(0)$  oder  $\text{Pd}(\text{II})$ , sind Katalysatoren, wie durch Sakakibara et al. in Bull. Chem. Soc. Jpn., 61, 1985–1990 (1988), beschrieben. Bevorzugte Katalysatoren sind  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_3$  oder  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  oder  $\text{Pd}(\text{PPh})_2\text{Cl}_2$ .

Die Reaktionen können in jedem geeigneten Lösungsmittel, wie in Sakakibara et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 61, 1985–1990 (1988), beschrieben, durchgeführt werden. Vorteilhafte Lösungsmittel sind 55 Acetonitril, Ethylacetat, THF, DMF oder NMP.

Wenn Z gleich CHO ist, kann die Überführung in eine Cyanogruppe mittels Konversion der Formylgruppe zu einer Oxim- oder ähnlichen Gruppe mittels Reaktion mit einem Reagens  $\text{R}^6\text{-V-NH}_2$ , worin  $\text{R}^6$  Wasserstoff, gegebenenfalls substituierter Alkyl, Aryl oder Heteroaryl ist, und V gleich O, N oder S ist, 60 gefolgt von Dehydratation mit einem herkömmlichen Dehydratisierungsmittel, z.B. Thionylchlorid, Essigsäureanhydrid/Pyridin, Pyridin/HCl oder Phosphorpentachlorid, erfolgen. Bevorzugte Reagentien  $\text{R}^6\text{-V-NH}_2$  sind Hydroxylamin und Verbindungen, worin  $\text{R}^6$  Alkyl oder Aryl ist und V gleich N oder O ist.

Wenn Z gleich  $-\text{COOH}$  ist, kann die Überführung in eine Cyanogruppe via das entsprechende Säurechlorid, Ester oder Amid durchgeführt werden.

65 Das Säurechlorid wird geeigneterweise erhalten mittels Behandlung der Säure mit  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$  oder  $\text{SOCl}_2$ , rein oder in einem geeigneten Lösungsmittel wie Toluol oder Toluol umfassend eine katalytische

Menge von N,N-Dimethylformamid. Der Ester wird mittels Behandlung der Säure mit einem Alkohol, in Gegenwart einer Säure, vorteilhaft einer Mineralsäure oder einer Lewis-Säure wie HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, POCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub> oder SOCl<sub>2</sub> erhalten. Alternativ kann der Ester aus dem Säurechlorid erhalten werden, mittels Reaktion mit einem Alkohol. Der Ester oder das Säurechlorid wird dann zu einem Amid umgesetzt oder mittels Amidierung mit Ammoniak oder einem Alkylamin, vorteilhaft t-Butylamin.

Die Überführung in ein Amid kann auch mittels Reaktion des Esters mit Ammoniak oder einem Alkylamin unter Druck und Erwärmung erhalten werden.

Die Amidgruppe wird dann mittels Dehydratation zu einer Cyanogruppe konvertiert. Das Dehydratationsmittel kann jedes geeignete Dehydratationsmittel sein und das optimale Mittel kann leicht von einem Fachmann bestimmt werden. Beispiele geeigneter Dehydratationsmittel sind SOCl<sub>2</sub>, POCl<sub>3</sub> und PCl<sub>5</sub>, bevorzugt SOCl<sub>2</sub>.

In einer speziell bevorzugten Ausführungsform wird die Carbonsäure mit einem Alkohol, vorteilhafterweise Ethanol, in Gegenwart von POCl<sub>3</sub> reagiert, um den entsprechenden Ester zu erhalten, welcher dann mit Ammoniak umgesetzt wird, was das entsprechende Amid ergibt, welches wiederum mit SOCl<sub>2</sub> in Toluol umfassend eine katalytische Menge von N,N-Dimethylformamid reagiert wird.

Alternativ kann eine Verbindung, in der Z gleich -COOH ist mit Chlorsulfonylisocyanat reagiert werden, um das Nitril zu bilden oder sie kann mit einem Dehydratationsmittel und einem Sulfonamid behandelt werden.

Wenn Z gleich -NHR<sup>1</sup> ist, mit R<sup>1</sup> = Wasserstoff, wird die Überführung in Cyano vorteilhaft mittels Diazotierung, gefolgt von der Reaktion mit CN<sup>-</sup> ausgeführt. Am vorteilhaftesten werden NaNO<sub>2</sub> und CuCN und/oder NaCN verwendet. Wenn R<sup>1</sup> Alkylcarbonyl ist, wird es anfänglich einer Hydrolyse unterzogen. Dadurch wird die entsprechende Verbindung erhalten, worin R<sup>1</sup> Wasserstoff ist, welche wie oben beschrieben konvertiert wird. Die Hydrolyse kann entweder in saurem oder basischem Umfeld durchgeführt werden.

Verbindungen der Formel (II) können, wie in DE 2 657 013, WO 00/11 926 und WO 00/13 648, WO 98/19 513, WO 98/19 512 und WO 99/00 548 beschrieben, hergestellt werden.

In allen Teilen dieses Dokumentes mit Ansprüchen meint Halögen Chlor, Brom oder Jod.

Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf verzweigt-kettige oder unverzweigte Alkylgruppen wie Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, 2-Methyl-2-propyl, und 2-Methyl-1-propyl.

Der Begriff Aryl bezieht sich auf carbocyclische aromatische Gruppen, insbesondere Phenyl. Aralkyl bezieht sich auf eine Arylalkylgruppe, worin Aryl und Alkyl wie oben definiert sind. Die Aryl und Aralkylgruppen können gegebenenfalls substituiert sein, z.B. mit Alkylgruppen, welche zum Beispiel TolyI bilden.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung können auf jedem geeigneten Weg und in jeder geeigneten Form verabreicht werden, z.B. oral in der Form von Tabletten, Kapseln, Pulvern oder Sirups, oder parenteral in Form üblicher steriler Lösungen für die Injektion. Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung oral verabreicht.

Die pharmazeutischen Formulierungen der Erfindung können mittels konventioneller Verfahren des Standes der Technik hergestellt werden. Beispielsweise können Tabletten durch Mischen des Wirkstoffes mit üblichen Hilfsmitteln und/oder Verdünnungsmitteln und anschliessendem Komprimieren der Mischung in einer üblichen Tablettierungsmaschine hergestellt werden. Beispiele für Hilfsstoffe und Verdünnungsmittel umfassen: Maisstärke, Kartoffelstärke, Talk, Magnesiumstearat, Gelatine, Lactose, Gummi und Ähnliches. Irgendwelche anderen Hilfsstoffe oder farbgebende Additive, Aromen, Konservierungsmittel etc. können verwendet werden, vorausgesetzt, dass sie mit den Wirkstoffen verträglich sind.

Insbesondere können die Formulierungen gemäss der Erfindung hergestellt werden durch direktes Komprimieren von Citalopram in Mischungen mit herkömmlichen Hilfsstoffen oder Verdünnungsmitteln. Alternativ kann ein nasses Granulat oder ein Schmelzgranulat von Citalopram, gegebenenfalls in Mischung mit konventionellen Hilfsstoffen oder Verdünnungsmitteln zum Pressen von Tabletten verwendet werden.

Injektionslösungen können hergestellt werden mittels Lösen des aktiven Bestandteils und möglicher Zusatzstoffe in einem Teil des Injektionslösungsmittels, vorteilhaft steriles Wasser, Einstellen der Lösung auf das gewünschte Volumen, Sterilisation der Lösung und Abfüllen in geeignete Ampullen oder Flaschen. Jedes herkömmliche Additiv, das im Fachgebiet verwendet wird, kann zugegeben werden wie Tonzitätsmittel, Konservierungsstoffe, Antioxidantien etc.

Gemäss der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, dass die Base von Citalopram kristallin ist mit stabilen und hübsch weissen Kristallen und es wurde auch gefunden, dass die Base leicht in hochreiner Form kristallisiert werden kann. So wurde z.B. mehr als 99,8% w/w reine Citaloprambase mittels Kristallisation aus bis zu 95% reinem Hydrobromid ohne weitere Reinigung erhalten. Demgemäss wurde gefunden, dass das Verfahren der Erfindung zur Herstellung von Salzen von Citalopram die Salze als hochreine Produkte mit pharmazeutisch annehmbarer Qualität ergibt. Folglich kann die Ausbeute während der Herstellung von Citalopram merklich verbessert werden.

Schliesslich wurde gefunden, dass die kristalline Citaloprambase in sehr gute und stabile feste Formulierungen mit guten Freisetzungseigenschaften formuliert werden kann.

Die Erfindung wird weiter durch die folgenden Beispiele dargestellt.

## Beispiel 1

Kristallisation von R,S-Citalopram als freie Base

## 5 1-(3-Dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorphenyl)-1,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitril

1-(3-Dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorphenyl)-1,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitril hydrobromid (101 g, 0,25 mol), hergestellt aus 1-(3-Dimethylaminopropyl)-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofuranbromid, wird in Wasser (500 ml) und Toluol (500 ml) suspendiert. NaOH (60 ml, 5N (aq)) wird zugegeben und die Mischung (pH > 10) wird für 15 Min. gerührt, bevor die Phasen getrennt werden. Die organische Phase wird mit Wasser (2 x 100 ml) gewaschen und durch ein Kissen oder eine Filterhilfe filtriert. Die flüchtigen Bestandteile werden unter Vakuum entfernt und die Titelverbindung wird als ein Öl erhalten. n-Heptan (400 ml) wird zugegeben und die Mischung wird auf 70°C erhitzt. Beim Abkühlen bilden sich Kristalle. Die weissen Kristalle der Titelverbindung werden abfiltriert und bei Umgebungstemperatur über Nacht unter Vakuum getrocknet.

15 Ausbeute: 75,4 g (93%). DSC (Beginn, offene Kapsel): 91,3–91,8°C DSC (Beginn, geschlossene Kapsel): 92,8°C. Reinheit: (> 99,8% (Signalfläche)).

Anal. berechnet für  $C_{20}H_{21}N_2F_2O$ : C, 74,04; H, 6,54; N, 8,64.

Gefunden. C, 74,01; H, 6,49; N, 8,59

20  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 500 MHz). 1,21 (1H, m), 1,29 (1H, m), 2,02 (6H, s), 2,09–2,23 (4H, m), 5,15 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,22 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,16 (2H, t, J = 8,5 Hz), 7,60 (2H, dt, J = 8,5 Hz, J = 1,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,80 (1H, s).  $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), 125 MHz: 21,8, 38,3, 45,0, 58,8, 71,0, 90,7, 110,5, 115,1 (d, J = 22 Hz), 118,8, 123,1, 125,1, 127,0 (d, J = 8 Hz), 132,0, 140,0 (d, J = 3 Hz), 140,5, 149,5, 161,3 (d, J = 245 Hz).

## 25 Beispiel 2

a) Eine ungereinigte Mischung von Citalopram und Schwefelsäure wird durch Zugabe von NaOH basisch gemacht und die Citaloprambase wird mit Toluol extrahiert. Das Toluol wird abgedampft und die erhaltene Citaloprambase wird in n-Heptan bei erhöhter Temperatur gelöst. Die hoch reine freie Base von Citalopram wird durch Kühlen ausgefällt.

30 b) Eine ungereinigte Mischung von Citalopram und Schwefelsäure wird durch Zugabe von NaOH basisch gemacht und die Citaloprambase wird mit Toluol extrahiert. Das Toluol wird abgedampft und die erhaltene Citaloprambase wird in Methanol gelöst. Die Mischung wird mit Aktivkohle behandelt und filtriert und das Lösungsmittel wird verdampft. Die gereinigte freie Base wird in n-Heptan bei erhöhter Temperatur gelöst. Dann wird die hoch reine freie Base von Citalopram durch Kühlen ausgefällt.

35 c) Eine ungereinigte Mischung von Citalopram und Schwefelsäure wird durch Zugabe von NaOH basisch gemacht und die Citaloprambase wird mit Toluol extrahiert. Die Toluolphase wird mit Kieselsäuregel behandelt, das Toluol wird verdampft und die erhaltene Citaloprambase wird bei erhöhter Temperatur in n-Heptan gelöst. Die hoch reine freie Base von Citalopram wird durch Kühlen ausgefällt.

40 d) Eine ungereinigte Mischung von Citalopram und Schwefelsäure wird durch Zugabe von NaOH basisch gemacht und die Citaloprambase wird mit Toluol extrahiert. Die Toluolphase wird mit Kieselsäuregel behandelt, das Toluol wird verdampft und die erhaltene Citaloprambase wird in Methanol gelöst. Die Mischung wird mit Aktivkohle behandelt und filtriert und das Lösungsmittel wird verdampft. Die gereinigte freie Base wird in n-Heptan bei erhöhter Temperatur gelöst. Darin wird die äusserst reine freie Base von Citalopram durch Kühlen ausgefällt.

## Beispiel 3

50 Nassgranulation und Zubereitung von Tabletten

Die Ansatzgrösse war 200 g und die Granulation wurde in einem Kleinlaborhochschermixer (Micromixer) durchgeführt. Citaloprambase wurde durch eine Siebapertur von 0,3 mm gesiebt. Die Bestandteile der intragranularen Phase (1–4 Tabelle 1) wurden bei 600 rpm (Umdrehungen/Minute) gemischt. 25 ml gereinigten Wassers (5) wurde in 30 Sek. zugegeben und die Granulation wurde nach einer Gesamtverfahrszeit von 3 Min. beendet. Das Granulat wurde durch eine Siebapertur von 0,7 mm nass gesiebt und bei 40°C in 30 Minuten bis zur relativen Gleichgewichtsfeuchte von 32% getrocknet. Das getrocknete Granulat wurde schliesslich durch eine Siebapertur von 0,7 mm gesiebt.

60 Das getrocknete Granulat wurde für 3 Minuten mit der extragranularen Phase (6–7) in einem Turbulamischer gemischt und schliesslich mit dem Schmiermittel (8) für 30 Sek gemischt.

Tabelle 1. Zusammensetzung der Tabletten

	Materialien	%
5	1 Citalopram (Base)	16.00
	2 Kollidon VA 64	2.32
	3 Laktose 350 Masche	38.98
10	4 Maisstärke	20.00
	5 Gereinigtes Wasser	25
	6 Avivel PH 200 (Mikrokristalline Zellulose)	20.00
	7 Ac-Di-Sol (Carboxymethylzellulose, Croscarmellose)	2.00
15	8 Magnesiumstearat	0.7

Tabletten wurden in einer Einzelstempeltablettierungsmaschine Korsch EKO hergestellt. Die Merkmale der Tabletten sind in Tabelle 2 gezeigt.

20

Tabelle 2. Tablettenmerkmale

	Parameter	Werte
	Tablettenstärke, mg	20
25	nominelles Tablettengewicht, mg	125
	Tablettendurchmesser, mm	7
	Tablettengestalt	Filmbeschichtung (special doomed)
30	Durchschnittliche Zerfallszeit, Min.	1.77
	Durchschnittliche Zermahlstärke, N	69.1
	Durchschnittliches Tablettengewicht	125.4
35	RSD Tablettengewicht, %	0.42
	Zerreiblichkeit, %	0.3

Die hergestellten Tabletten hatten zufriedenstellende technische Eigenschaften.

40

## Beispiel 4

## Schmelzgranulierung

45

Die Ansatzgrösse war 200 g. Citaloprambase wurde durch eine Siebapertur von 0.3 mm gesiebt. Die Granulierung wurde in einem Kleinlaborhochschermixer (Micromixer) durchgeführt.

50

Die Bestandteile der intragranularen Phase (1-3, Tabelle 3) wurden bei 1200 rpm gemischt. Die Manteltemperatur betrug 80°C. Das Granulationsverfahren wurde nach 3.5 Min. beendet. Das Granulat wurde durch eine Siebapertur von 1.0 mm gesiebt und mit der extragranularen Phase (4, 5) während 3 Min. gemischt und mit dem Schmiermittel (6) während 30 Sek.

Tabelle 3. Zusammensetzung der Tablette

	Materialien	%
55	1 Citalopram (Base)	16.00
	2 Polyethylenglykol 6000	9.14
	3 Laktose 350 mesh	38.98
60	4 Avicel PH 200 (Mikrokristalline Zellulose)	30.00
	5 Kollidon CL (Kreuzvernetztes Povidon)	4.00
	6 Magnesiumstearat	0.7

65



Tabletten wurden in einer Einzelstempeltablettierungsmaschine Korsch EKO hergestellt. Die Merkmale der Tabletten sind in Tabelle 4 gezeigt.

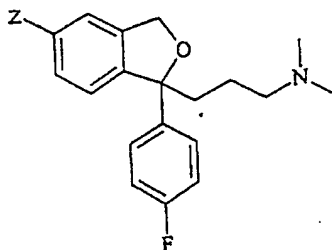
Tabelle 4. Tablettencharakteristika

Parameter	Werte
Tablettenstärke, mg	20
nominelles Tablettengewicht, mg	125
Tablettendurchmesser, mm	7
Tablettengestalt	Filmbeschichtung («special doomed»)
Durchschnittliche Zerfallszeit, min	1.0
Durchschnittliche Zermahlstärke, N	55.5
Durchschnittliches Tablettengewicht, mg	125.6
RSD Tablettengewicht, mg	0.5
Zerreiblichkeit, %	0.4

Die hergestellten Tabletten hatten befriedigende technische Eigenschaften.

#### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Salzes von Citalopram dadurch gekennzeichnet, dass die Citaloprambase freigesetzt und in kristalliner Form ausgefällt und dann in eines ihrer Salze überführt wird.
2. Verfahren gemäss Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass die ausgefallte Citaloprambase vor Überführung in eines ihrer Salze einmal oder mehrere Male umkristallisiert wird.
3. Das Verfahren zur Herstellung eines Salzes von Citalopram gemäss Anspruch 1 oder 2 dadurch gekennzeichnet, dass die Base von Citalopram aus einem ungereinigten Salz oder einer ungereinigten Mischung von Citalopram freigesetzt wird.
4. Ein Verfahren zur Herstellung von Citaloprambase oder eines Salzes von Citalopram, dadurch gekennzeichnet, dass eine oder mehrere Verunreinigungen der Formel



(II)

worin Z gleich Halogen,  $-O-SO_2-(CF_2)_n-CF_3$  mit  $n = 0-8$ ,  $-CHO$ ,  $-NHR^1$ ,  $COOR^2$ ,  $CONR^2R^3$ , ist, wobei  $R^2$  und  $R^3$  ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, gegebenenfalls substituiertem Aryl oder Aralkyl und  $R^1$  Wasserstoff oder Alkylcarbonyl ist, aus einer ungereinigten Mischung von Citalopram oder aus einem ungereinigten Salz von Citalopram mittels Ausfällung der Citaloprambase in kristalliner Form entfernt werden.

5. Verfahren gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die ausgefallte Base ein- oder mehrmalig umkristallisiert und/oder in eines ihrer Salze überführt wird.

6. Das Verfahren gemäss Anspruch 4 oder 5, worin die ungereinigte Mischung von Citalopram, welche die Verbindung der Formel II als Verunreinigung enthält, hergestellt wird, indem eine Verbindung der Formel II einer Cyanidaustauschreaktion mit einer Cyanidquelle unterzogen wird.

7. Das Verfahren gemäss Anspruch 4, worin Z gleich Halogen ist, insbesondere Bromid oder Chlorid.

8. Das Verfahren gemäss einem der Ansprüche 4 bis 7, worin die ungereinigte Mischung von Citalopram einer anfänglichen Reinigung unterzogen wird, bevor die Base von Citalopram in kristalliner Form ausgefällt wird.

5 9. Das Verfahren gemäss einem der Ansprüche 4 bis 7, worin die ungereinigte Mischung von Citalopram einer anfänglichen Reinigung unterzogen wird, bevor ein ungereinigtes Salz aus dieser ungereinigten Mischung gebildet wird.

10 10. Das Verfahren gemäss einem der Ansprüche 4 bis 9, worin die Base von Citalopram aus einem ungereinigten Salz oder einer ungereinigten Mischung von Citalopram mittels Behandlung mit einer Base freigesetzt wird.

11. Das Verfahren gemäss Anspruch 10, worin die freigesetzte Base einer weiteren Reinigung unterzogen wird, bevor die Base in kristalliner Form ausgefällt wird.

12. Das Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Citaloprambase ins Hydrobromid- oder Hydrochloridsalz von Citalopram überführt wird.

15 13. Das Verfahren gemäss einem der Ansprüche 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass das ungereinigte Salz ein Hydrobromid-, Hydrochlorid-, Sulfat-, Oxalat-, Phosphat- oder Nitratsalz ist.

14. Das Verfahren gemäss Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das ungereinigte Salz ein Sulfat-, Hydrobromid- oder Hydrochloridsalz ist.

20 15. Die kristalline Base von Citalopram oder ein Hydrobromid- oder Hydrochloridsalz von Citalopram, hergestellt mittels des Verfahrens gemäss einem der Ansprüche 1–14.

16. Die Base, das Hydrobromid- oder Hydrochloridsalz gemäss Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass es eine Reinheit von mehr als 99.8% w/w hat.

17. Die Base, das Hydrobromid oder Hydrochloridsalz gemäss Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass es eine Reinheit von mehr als 99.9% w/w hat.

25 18. Eine pharmazeutische Mischung, enthaltend das Hydrobromid- oder Hydrochloridsalz von Citalopram gemäss einem der Ansprüche 15 bis 17 oder die kristalline Base von Citalopram.

19. Eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 18, welche eine Tablette ist, die mittels

- 30 a) direktem Komprimieren von Citalopram; oder  
b) mittels Komprimieren eines nassen Granulates von Citalopram oder  
c) mittels Komprimieren eines Schmelzgranulats von Citalopram,  
hergestellt wird.

20. Die pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 19, worin das Citalopram in Mischung mit pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen vorliegt.

35 21. Die pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 18 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass sie das Razemat der Citaloprambase, des Citalopramhydrochlorids oder des Citalopramhydrobromids enthält.

40

45

50

55

60

65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**